

T S3/FULL/1

3/19/1

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
 (c) 2002 Thomson Derwent. All rts. reserv.

013227765

WPI Acc No: 2000-399639/200034

XRAM Acc No: C00-120639

Use of magnesium stearate for stabilization of dry powder inhalation formulations to improve resistance to moisture

Patent Assignee: SKYEPHARMA AG (SKYE-N); JAGO RESEARCH AG (JAGO-N)

Inventor: KELLER M; MUELLER-WALZ R

Number of Countries: 034 Number of Patents: 008

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week	
WO 200028979	A1	20000525	WO 99CH528	A	19991110	200034	B
AU 9964578	A	20000605	AU 9964578	A	19991110	200042	
NO 200102346	A	20010626	WO 99CH528	A	19991110	200147	
			NO 20012346	A	20010511		
EP 1131059	A1	20010912	EP 99952212	A	19991110	200155	
			WO 99CH528	A	19991110		
CZ 200101553	A3	20010912	WO 99CH528	A	19991110	200158	
			CZ 20011553	A	19991110		
SK 200100632	A3	20020107	WO 99CH528	A	19991110	200213	
			SK 2001632	A	19991110		
HU 200104226	A2	20020228	WO 99CH528	A	19991110	200223	
			HU 20014226	A	19991110		
CN 1326341	A	20011212	CN 99813167	A	19991110	200225	

Priority Applications (No Type Date): CH 982286 A 19981113

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

WO 200028979 A1 G 44 A61K-009/72

Designated States (National): AU CA CN CZ HU IN JP NO NZ PL RO RU SK US
ZADesignated States (Regional): AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU
MC NL PT SE

AU 9964578 A A61K-009/72 Based on patent WO 200028979

NO 200102346 A A61K-009/72

EP 1131059 A1 G A61K-009/72 Based on patent WO 200028979

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI
LU MC NL PT RO SE

CZ 200101553 A3 A61K-009/72 Based on patent WO 200028979

SK 200100632 A3 A61K-009/72 Based on patent WO 200028979

HU 200104226 A2 A61K-009/72 Based on patent WO 200028979

CN 1326341 A A61K-009/72

Abstract (Basic): WO 200028979 A1

NOVELTY - The use of magnesium stearate (I) in dry powder formulations for inhalation to improve resistance to moisture is new.

DETAILED DESCRIPTION - INDEPENDENT CLAIMS are also included for:

(1) the use of magnesium stearate to reduce the effect of invasive moisture on the fine particles in dry powders for inhalation; and

(2) dry powder formulations for inhalation comprising:

(a) an inactive carrier of non-inhalant particle size;

(b) a pharmaceutically active agent in the form of a salt or ester of inhalant particle size; and

(c) 0.25-1 wt.% of magnesium stearate.

USE - For the inhalative administration of a pharmaceutically

active agent, preferably via an inhaler, especially a multidose inhaler containing a powder reservoir.

ADVANTAGE - The formulations produced using magnesium stearate have improved storage stability under extreme temperature and humidity conditions. Dosage accuracy and reproducibility is thus maintained. Also, the use of magnesium stearate improves the fine particle dose (FPD) and fine particle fraction (FPF) of the formulations.

pp; 44 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - PHARMACEUTICALS - Preferred Method: The magnesium stearate is mixed with an inactive carrier of non-inhalant particle size and a pharmaceutically active agent of inhalant particle size to form an interactive mixture. All ingredients can be mixed together or the magnesium stearate or active agent can be mixed with the carrier followed by admixture of the remaining ingredient. The amount of magnesium stearate used is 0.1-2 wt.%, preferably 0.25-1 wt.%, especially 0.4-0.8 wt.%, based on the finished formulation. The magnesium stearate is used in formulations containing:

- (i) a beta mimetic, especially levalbuterol, terbutalin, reproterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, fenoterol, clenbuterol, bambuterol, tulobuterol, broxaterol, epinephrine, isoprenaline or hexoprenaline; and/or
- (ii) an anticholinergic, especially tiotropium, ipratropium, oxitropium or glycopyrronium; and/or
- (iii) a corticosteroid, especially butixocart, rofleponide, budesonide, ciclosenide, mometasone, fluticasone, beclomethasone, loteprednol or triamcinoline; or
- (iv) a leukotriene antagonist, especially andolast, iralukast, pranlucast, imitrodast, seratrodast, zileuton, zafirlucast or montelukast; or
- (v) a phosphodiesterase inhibitor, especially filaminast or piclamilast; or
- (vi) a PAF inhibitor, especially apafant, forapafant or israpafant; or
- (vii) a potassium channel activator, especially amiloride or furosemide; or
- (viii) a painkiller, especially morphine, fenatyl, pentazozine, buprenorphine, pethidine, tilidine, methadone or heroin; or
- (ix) a potency enhancer, especially sildefanil, alprostadil or phenolamine; or
- (x) a peptide or protein comprising insulin, erythropoietin, gonadotropin or vasopressin; or a salt or derivative, especially ester, of these compounds. The carrier used is a mono- or disaccharide, sugar alcohol or cyclodextrin, especially glucose, lactose monohydrate or trehalose.

Preferred Formulations: The content of (I) is 0.4-0.8 wt.%, especially 0.5-0.75 wt.%. The active agent is especially a mixture of ciclosenide, rofleponide, fluticasone propionate, mometasone furoate or loteprednol etabonate with ormetoprolol fumarate or tartrate, levalbuterol sulfate or salmeterol xinafoate. The carrier is a mono- or disaccharide, sugar alcohol or cyclodextrin, especially glucose, lactose monohydrate or trehalose.

POLYMERS - Preferred Method: The carrier used is a polylactic acid.

Title Terms: MAGNESIUM; STEARATE; DRY; POWDER; INHALE; FORMULATION; IMPROVE; RESISTANCE; MOIST

Derwent Class: A96; B05

International Patent Class (Main): A61K-009/72

International Patent Class (Additional): A61K-047/12

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): A12-V01; B04-C02B; B04-J02; B04-J03A; B04-J05;

B04-J05H; B05-A01B; B06-H; B07-H; B10-A07; B10-B02; B10-B03; B10-B04;
 B10-C04E; B12-M01B; B14-C01; B14-K01; B14-L06

Chemical Fragment Codes (M2):

01 F012 F013 F015 F016 F551 H1 H101 H122 H6 H602 H621 J0 J011 J3 J311
 K0 L2 L250 L9 L930 M280 M320 M413 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M904
 M905 M910 P820 R012 R036 R01600-K R01600-T R01600-M R15920-K
 R15920-T R15920-M

02 A212 A960 C710 J0 J011 J1 J171 M225 M231 M262 M281 M320 M411 M431
 M510 M520 M530 M540 M620 M630 M782 M904 M905 P820 R012 R036 R01376-K
 R01376-T R01376-M

03 F013 F014 F015 F431 G015 G030 G111 G553 H5 H542 H6 H602 H608 H622 H8
 J0 J011 J3 J321 M1 M123 M129 M136 M141 M210 M211 M272 M281 M320 M413
 M431 M510 M521 M531 M541 M782 M904 M905 P820 R012 R036 RA1XEZ-K
 RA1XEZ-T RA1XEZ-M

04 G015 G030 G111 G553 H5 H542 H8 K0 K8 K820 K840 L4 L410 L463 M1 M123
 M141 M210 M211 M263 M272 M281 M320-M414 M431 M510 M520 M531 M541
 M782 M904 M905 P820 R012 R036 RA1XEY-K RA1XEY-T RA1XEY-M

05 D012 D300 K0 K8 K830 L4 L431 M280 M312 M321 M331 M340 M342 M373 M391
 M412 M431 M511 M520 M530 M540 M782 M904 M905 P820 R012 R036 RA07GX-K
 RA07GX-T RA07GX-M

06 G010 G018 G100 J0 J011 J1 J171 K0 L9 L951 M1 M121 M132 M150 M210
 M211 M240 M283 M315 M321 M332 M343 M372 M391 M414 M431 M510 M520
 M532 M540 M782 M904 M905 P820 R012 R036 R22086-K R22086-T R22086-M

07 D012 D022 D300 F011 F521 H1 H181_H2 H201 J0 J011 J1 J151 M280 M311
 M321 M342 M373 M391 M412 M431 M511 M521 M530 M540 M782 M904 M905
 P820 R012 R036 RA1XEX-K RA1XEX-T RA1XEX-M

08 M431 M782 M904 M905 P820 R012 R036 RA1GHF-K RA1GHF-T RA1GHF-M

09 M431 M782 M904 M905 P820 R012 R036 R01629-K R01629-T R01629-M
 RA08OH-K RA08OH-T RA08OH-M

10 M431 M782 M904 M905 P820 R012 R036 R06391-K R06391-T R06391-M 05595

11 M431 M782 M904 M905 P820 R012 R036 RA0HGD-K RA0HGD-T RA0HGD-M 05595

12 G015 G019 G100 H1 H102 H182 H4 H405 H444 H482 H8 M280 M312 M315 M321
 M322 M332 M342 M343 M373 M383 M391 M392 M414 M431 M510 M520 M532
 M540 M782 M904 M905 P820 R012 R036 R10192-K R10192-T R10192-M
 R15576-K R15576-T R15576-M 05595

13 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H442 H481 H8 M210 M213 M232 M273 M281
 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M414 M431 M510 M520 M531 M540 M782
 M904 M905 M910 P820 R012 R036 R01723-K R01723-T R01723-M R15574-K
 R15574-T R15574-M R17342-K R17342-T R17342-M 05595

14 G017 G100 H1 H102 H181 H4 H401 H481 H6 H602 H608 H642 H8 M210 M214
 M233 M273 M281 M312 M321 M332 M343 M373 M391 M414 M431 M510 M520
 M531 M540 M782 M904 M905 P820 R012 R036 R10191-K R10191-T R10191-M
 R15575-K R15575-T R15575-M 05595

15 G013 G016 G100 H1 H102 H181 H4 H404 H443 H481 H8 M280 M312 M313 M321
 M331 M332 M342 M343 M373 M392 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782
 M904 M905 M910 P820 R012 R036 R01962-K R01962-T R01962-M R15573-K
 R15573-T R15573-M 05595

16 G013 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H402 H441 H481 H5 H541 H8 J0 J011 J3
 J341 M210 M211 M272 M281 M312 M313 M321 M331 M332 M342 M343 M373
 M392 M414 M431 M510 M520 M532 M540 M782 M904 M905 P820 R012 R036
 R06643-K R06643-T R06643-M R06644-K R06644-T R06644-M 05595

17 G010 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H441 H482 H5 H581 H8 M280 M311
 M312 M314 M315 M321 M332 M342 M343 M373 M383 M391 M393 M414 M431
 M510 M520 M532 M540 M782 M904 M905 P820 R012 R036 R16589-K R16589-T
 R16589-M R18850-K R18850-T R18850-M 05595

18 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H441 H482 H8 M210 M214 M233 M273 M281
 M311 M312 M321 M332 M342 M343 M373 M392 M414 M431 M510 M520 M531
 M540 M782 M904 M905 M910 P820 R012 R036 R02007-K R02007-T R02007-M
 R06679-K R06679-T R06679-M 05595

19 D011 D015 D932 G016 G100 H1 H102 H182 H2 H201 H212 H4 H403 H442 H481

H8 J5 J522 L9 L910 M210 M211 M273 M282 M312 M313 M321 M332 M342 M343
M373 M383 M391 M412 M431 M511 M520 M531 M540 M782 M904 M905 P820
R012 R036 R06392-K R06392-T R06392-M 05595
20 G015 G100 H1 H102 H181 H4 H403 H441 H482 H8 M210 M214 M233 M273 M281
M311 M312 M321 M332 M342 M343 M373 M392 M414 M431 M510 M520 M531
M540 M782 M904 M905 P820 R012 R036 RA1EEJ-K RA1EEJ-T RA1EEJ-M 05595

Polymer Indexing (PS):

<01>
001 018; R00009 G2108 D01 D11 D10 D50 D60 D83 F27 F26 F36 F35; H0000
002 018; R24032 R01863 G3623 D01 D11 D10 D23 D22 D31 D42 D50 D76 D86
F24 F29 F26 F34 H0293 P0599
003 018; ND01; Q9999 Q8037 Q7987; Q9999 Q6699

Ring Index Numbers: ; 05595; 05595

Derwent Registry Numbers: 1600-U; 1629-U; 1723-U; 1962-U; 2007-U

Specific Compound Numbers: R01600-K; R01600-T; R01600-M; R15920-K; R15920-T
; R15920-M; R01376-K; R01376-T; R01376-M; RA1XEZ-K; RA1XEZ-T; RA1XEZ-M;
RA1KEY-K; RA1KEY-T; RA1KEY-M; RA07GX-K; RA07GX-T; RA07GX-M; R22086-K;
R22086-T; R22086-M; RA1XEX-K; RA1XEX-T; RA1XEX-M; RA1GHF-K; RA1GHF-T;
RA1GHF-M; R01629-K; R01629-T; R01629-M; RA08OH-K; RA08OH-T; RA08OH-M;
R06391-K; R06391-T; R06391-M; RA0HGD-K; RA0HGD-T; RA0HGD-M; R10192-K;
R10192-T; R10192-M; R15576-K; R15576-T; R15576-M; R01723-K; R01723-T;
R01723-M; R15574-K; R15574-T; R15574-M; R17342-K; R17342-T; R17342-M;
R10191-K; R10191-T; R10191-M; R15575-K; R15575-T; R15575-M; R01962-K;
R01962-T; R01962-M; R15573-K; R15573-T; R15573-M; R06643-K; R06643-T;
R06643-M; R06644-K; R06644-T; R06644-M; R16589-K; R16589-T; R16589-M;
R18850-K; R18850-T; R18850-M; R02007-K; R02007-T; R02007-M; R06679-K;
R06679-T; R06679-M; R06392-K; R06392-T; R06392-M; RA1EEJ-K; RA1EEJ-T;
RA1EEJ-M

Key Word Indexing Terms:

01 87204-0-0-0-CL 2021-0-1-0-CL, ST 106091-0-0-0-CL 110310-0-0-0-CL
110825-0-0-0-CL 106906-0-0-0-CL 145625-0-0-0-CL 147169-1-0-0-CL
88520-1-0-0-CL 89459-1-0-0-CL 157906-1-0-0-CL 96911-0-0-0-CL
98315-0-0-0-CL 91220-0-0-0-CL 95027-0-0-0-CL 95529-1-0-0-CL
106472-0-0-0-CL 106444-0-0-0-CL 105475-0-0-0-CL 106444-2-0-0-CL

?

PCT

WELTOGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/72, 47/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/28979 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Mai 2000 (25.05.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00528		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, CN, CZ, HU, IN, JP, NO, NZ, PL, RO, RU, SK, US, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 10. November 1999 (10.11.99)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(30) Prioritätsdaten: 2286/98 13. November 1998 (13.11.98) CH			
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SKYEPHARMA AG [CH/CH]; Eptingerstrasse 51, CH-4132 Muttenz (CH).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): KELLER, Manfred [DE/DE]; Hegegasse 7, D-79189 Bad Krozingen (DE). MÜLLER-WALZ, Rudi [DE/DE]; Hans-Vetter-Strasse 108, D-79650 Schopfheim (DE).			
(74) Anwalt: ZIMMERMANN, Hans; A. Braun Braun Héritier Eschmann AG, Holbeinstrasse 36 – 38, CH-4053 Basel (CH).			

(54) Title: DRY POWDER FOR INHALATION

(54) Bezeichnung: TROCKENPULVER ZUR INHALATION

(57) Abstract

The aim of the invention is to improve the moisture resistance of dry powder formulations for inhalation which contain a pharmaceutically not effective carrier of not-inhalable particle size and a finely divided pharmaceutical substance of inhalable particle size and to also improve the storage stability of said formulations. To this end, magnesium stearate is used in said formulations. One of the features of the inventive dry powder is that a high fine particle dosage or fine particle fraction can be maintained also under relatively extreme temperature and humidity conditions.

(57) Zusammenfassung

Durch Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation, die einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengröße und einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengröße enthalten, kann deren Feuchtigkeitsbeständigkeit verbessert und dementsprechend auch die Lagerstabilität erhöht und eine hohe Feinpartikeldosis bzw. Feinpartikelfraktion auch unter vergleichsweise extremen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedingungen aufrechterhalten werden.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Trockenpulver zur Inhalation

Die Erfindung betrifft die Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit von Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation sowie die neuen Trockenpulver-Formulierungen.

5 Trockenpulver-Formulierungen zum Inhalieren müssen eine Reihe von einander teilweise widersprechenden Anforderungen erfüllen, wobei insbesondere die folgenden zu beachten sind:

Der Wirkstoff muss inhalierbar sein. Um in die Lunge gelangen zu können, muss er in Partikeln von ca. 1 bis 10 μm Grösse vorliegen. Solche mikrofeinen Partikel können beispielsweise durch Mikronisierung, kontrollierte Ausfällung aus geeigneten Solventien oder durch Sprühtrocknung erzielt werden, wenn die Verfahrensbedingungen geeignet gewählt, 10 kontrolliert und ausgeführt werden. Mikrofeine Partikel haben jedoch ein sehr ungünstiges, d.h. grosses Verhältnis von Oberfläche zu Volumen bzw. Masse und daher eine grosse Oberflächenenergie. Dies äussert sich in starken Adhäsions- und Kohäsionstendenzen, die wiederum zu schlechten Fliess- 15 eigenschaften und zu Pulveraggregation führen. Derartige mikrofeine Pulver sind deshalb schwer zu handhaben und werden stark beeinflusst durch elektrostatische Aufladung, Bearbeitung, Luftfeuchtigkeit und dergleichen.

Um eine konsistente Herstellung der Formulierung, eine maschinelle Befüllung des Pulverinhalators und korrektes Dosieren und Freisetzen durch den Pulverinhalator zu gewährleisten, muss das Pulver frei fliessend sein. Gute Fliess-eigenschaften erwartet man in der Regel bei genügend gros-

- 2 -

sen, möglichst kugelförmigen Partikeln, die eine geringe Oberflächenenergie und kleine Kontaktflächen haben.

Bei Pulverinhalatoren mit einem Reservoir wird die fertige Arzneizubereitung in Form eines Pulverbetts in das Vorratsgefäß gefüllt. Eine Dosis wird durch eine geeignet ausgebildete Dosiervorrichtung entnommen. Die Entnahme erfolgt volumetrisch. Das genaue volumetrische Dosieren der Zubereitung erfordert für die meisten Wirkstoffe eine Verdünnung derselben mit einem pharmazeutisch inaktiven Hilfsstoff, um eine den Anforderungen an die Dosiergenauigkeit genügende, dosierbare Einheitsmenge zu erhalten.

Für Pulverinhalatoren, die das Medikament aus vordosierten Einheiten, z.B. Kapseln oder Blistern, freisetzen, gilt die gleiche Einschränkung für den reibungslosen Betrieb der Befüllungsmaschinen dieser Einheitsdosen.

Bei einem Multidosis-Trockenpulverinhalator, der ein Pulverreservoir enthält, aus dem die einzelnen Dosen über einen Dosiermechanismus entnommen werden, ist das pulverförmige Medikament in der Regel in Kontakt mit der Umgebungsluft und kann so durch Luftfeuchtigkeit beeinflusst werden. Die Qualität des Medikaments und des Inhalationssystems darf sich jedoch durch den Einfluss von äusseren Faktoren während der vorgesehenen Lagerzeit und bis zum Aufbrauchen der Packung nicht wesentlich verschlechtern.

Um diesen Anforderungen zu genügen, werden die inhalierbaren, d.h. in mikrofeinen Partikeln vorliegenden Bestandteile (Wirkstoffe) mit pharmakologisch inaktiven Substanzen gemischt, um fliessfähige Pulver zu erhalten. Die Verdünnung wird dabei so gewählt, dass die vom Pulverinha-

- 3 -

lator ausgebrachte Menge genau die gewünschte Dosis enthält. Der überwiegende Anteil des pharmakologisch inaktiven Hilfsstoffes liegt dabei absichtlich in einer Partikelgröße vor, die nicht inhalierbar ist. Er dient nicht nur zum 5 Verdünnen, sondern auch zum Einstellen einer akzeptablen, möglichst einer guten bis sehr guten Fließfähigkeit der Pulvermischung. Er ist im Fall dieser sogenannten interaktiven oder geordneten Mischungen die Trägersubstanz, an die die mikrofeinen Wirkstoffpartikel durch Adhäsion gebunden 10 werden, um so eine geeignete Mischgüte, d.h. Homogenität der Mischung, zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Durch das Mischverfahren kann sich die Partikelgröße des Trägers auch so ändern, dass ein bestimmter Anteil inhalierbar wird. Die Partikelgröße des eingesetzten Trägers richtet 15 sich dabei in der Regel nach den Anforderungen und Gegebenheiten des Pulverinhalators, der für die Applikation der Formulierung vorgesehen ist. Für diese Mischungen gilt, dass während allen notwendigen Verarbeitungs-, Transport-, Lager- und Dosievorgängen keine Entmischung stattfinden 20 darf, d.h. die Wirkstoffpartikel sich nicht von ihren Trägerteilchen ablösen dürfen. Während dem Dispergieren im Inhalator, ausgelöst durch den Atemfluss des Patienten, müssen die Wirkstoffpartikel aber möglichst effektiv, d.h. möglichst quantitativ, abgelöst werden, um inhaliert werden 25 zu können. Der Träger (Carrier) ist in den meisten Fällen Lactose, kann aber auch Mannitol, Trehalose oder ein anderes geeignetes Trägermaterial sein. In manchen auf dem Markt erhältlichen Inhalatoren ist auch Glucose als Trägermaterial enthalten.

30 Es ist bekannt, dass die Fließeigenschaften geordneter Mischungen in der Hauptsache von den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Trägers, der ja in der Regel im

- 4 -

Überschuss beigemischt wird, abhängen. Ebenso ist bekannt, dass die Effektivität der Freisetzung der inhalierbaren Primärpartikel des Wirkstoffs durch Scherkraft neben den physikalisch-chemischen, stoffspezifischen Eigenschaften des Wirkstoffes und den physikalischen, insbesondere aerodynamischen Eigenschaften des Pulverinhalators vor allem auch von den Eigenschaften des Trägers abhängt. Als analytische Messgröße wird dazu *in vitro* in sogenannten Kaskadenimpaktoren oder Liquid Impingern, wie sie in verschiedenen Pharmakopöen beschrieben sind, die Menge Wirkstoff in feinen, inhalierbaren Partikeln (Feinpartikeldosis bzw. Fine Particle Dose, nachfolgend auch mit FPD bezeichnet) bzw. der Feinpartikelanteil (Fine Particle Fraction, nachfolgend auch mit FPF bezeichnet) bezogen auf die Gesamtmenge an abgegebenem Wirkstoff bestimmt.

Kürzliche Arbeiten zeigen, dass die FPF umso höher ist, je kleiner die Partikelgröße der zugemischten Lactose ist [M.J. Clarke, U.J. Potter, P. Lucas, M.J. Tobyn und J.N. Staniforth: Posterpräsentation auf der Konferenz „Drug 20 Delivery to the Lungs VIII“ der Aerosol Society, London, 15.-16.12.1997; und P. Lucas, M.J. Clarke, K. Anderson, M.J. Tobyn und J.N. Staniforth (1998): Vortrag auf der Konferenz „Respiratory Drug Delivery VI“, Hilton Head Island, 3.-7.5.1998, veröffentlicht in: R.N. Dalby, P.R. Byron und 25 S.J. Farr (Herausgeber): *Respiratory Drug Delivery VI*, Interpharm Press, 1998, 243 ff.]. Dieses Verfahren stösst jedoch an eine natürliche Grenze, da die Fliessfähigkeit mit kleineren Partikeln rasch unzureichend wird.

Es konnte ebenfalls gezeigt werden, dass beim Vergleich gleicher Siebfraktionen von verschiedenen Lactosequalitäten eine umkristallisierte Lactose die höhere FPF

- 5 -

erzielte [N.M. Kassem und D. Ganderton: J. Pharm. Pharm-col. 42 (1990), 11 ff. (Suppl.) und EP-B-0 464 171]. Dieser Effekt beruht auf der Tatsache, dass die Wirkstoffpartikel bevorzugt an Fehlstellen, Risse und Brüche, d.h. an besonders 5 aktivierte Zentren (sogenannte „active sites“ oder „hot spots“) der Trägerpartikel anhaften. Die Adhäsionskräfte sind an diesen aktivierte Zentren am grössten und damit auch die Ablösung während der Inhalation am wenigsten wahrscheinlich. Es konnte nun durch elektronenmikroskopische 10 Aufnahmen gezeigt werden, dass die umkristallisierte Lactose sehr viel regelmässiger ist als die handelsübliche Ware.

Weiterhin ist bekannt, dass auch kristallines α -Lactose-Monohydrat einen geringen Anteil amorphe Lactose enthält, die die regelmässige Kristallstruktur stört und damit für aktivierte Stellen auf der Kristalloberfläche sorgt [G. Buckton und P. Darcy: Int. J. Pharm. 123 (1995), 265 ff.; E.M. Phillips: Int. J. Pharm. 149 (1997), 267 ff.]. Wasser kann bei erhöhter Luftfeuchtigkeit bevorzugt an diese amorphen 15 Zentren anlagern und als Weichmacher eine Umwandlung in die thermodynamisch stabilere Kristallform verursachen [B.C. Hancock und G. Zografi: J. Pharm. Sci. 86 (1997), 1 ff.]. Das wiederum hat zur Folge, dass die Lagerstabilität derartiger Pulverzubereitungen bei erhöhter Luftfeuchte 20 begrenzt ist.

In WO-A-95/11666 wurde vorgeschlagen, die aktiven Zentren durch Zusatz von mikrofeiner Lactose abzusättigen mit dem Ziel, dem Wirkstoff beim Herstellen der endgültigen Mischung nur noch weniger energiereiche Bindungsstellen auf 25 der Lactose zur Verfügung zu stellen. Da die Ablösung während der Inhalation demzufolge weniger Energie benötigt,

- 6 -

sollte die FPF signifikant steigen, was eindeutig nachgewiesen werden konnte. Gleiches gilt auch für das Verfahren, das in WO-A-93/11746 beschrieben ist.

In J. Pharm. Pharmacol. 34: 141-145 (1982) wurde ferner gefunden, dass der Zusatz einer dritten Pulverkomponente zu einer vorher gebildeten geordneten Mischung aus Salicylsäure (1%) und Sucrose infolge Ladungswechselwirkungen die physikalische Stabilität von ternären Mischungen in unterschiedlicher Weise beeinflussen kann. Die Zugabe von 0,5-4,0% Magnesiumstearat beeinträchtigte die Adhäsion der Salicylsäure-Partikel an den Sucrose-Träger, wobei sich der Anteil schwach gebundener Wirkstoffpartikel mit zunehmender Magnesiumstearat-Konzentration erhöhte. Dieser Befund wurde einer Änderung der Ladungswechselwirkungen auf der Oberfläche der Sucrose-Trägerpartikel als Folge der positiven elektrostatischen Ladung des Magnesiumstearats und der negativen Ladung der Salicylsäure- und Sucrose-Partikel zugeschrieben. Auf diesen Effekt und die Tatsache, dass die Zugabe einer dritten Komponente, die bevorzugt an den Trägerpartikeln anlagert, die Wirkstoffpartikel von ihren Adhäsionsstellen verdrängen kann, wurde bereits in J. Pharm. Pharmacol. 31: 800 (1979) hingewiesen. Demgegenüber wurde durch Zugabe von 2% Maisstärke die Adhäsion der Wirkstoffpartikel verstärkt und die an Sucrose haftende Wirkstoffmenge erhöht, während durch Zugabe von 2% Talk die Adhäsionskräfte zwischen den Teilchen allgemein erhöht wurden. Ähnliche Effekte wurden auch von N.M. Kassem [Doktorarbeit DX187842, Universität London, 1990] gefunden und ebenfalls durch die elektrostatischen Eigenschaften der Bestandteile erklärt.

In WO-A-87/05213 wurde andererseits vorgeschlagen,

zur Herstellung von Inhalationspulvern Träger, bestehend aus Mikrokörnchen eines Konglomerats eines oder mehrerer fester wasserlöslicher Verdünnungsmittel, wie Lactose, Xylitol, Mannitol, Arabinose oder Dextran, mit einem Schmier-
5 mittel, wie Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, kolloidalem Silika, hydriertem Öl oder Fettsubstanzen, zu verwenden. Die Mikrokörnchen haben vorzugsweise eine Korngrösse von 30-150 µm und werden dadurch hergestellt, dass das Schmier-
mittel einer wässrigen Lösung eines Teils des festen Ver-
10 dünnungsmittels zugesetzt, das restliche Verdünnungsmittel zusammen mit dieser Mischung granuliert und das erhaltene Granulat gesiebt wird. Die Verwendung solcher Träger soll u.a. verbesserte Fließeigenschaften und verbesserte selbstschmierende Eigenschaften ermöglichen.

15 Es hat sich jedoch gezeigt, dass Pulvermischungen, insbesondere interaktive Pulvermischungen, sensiv gegenüber der Feuchtigkeit in der Umgebungsluft sind. Sie sind daher für den Einsatz in einem Multidosis-Trockenpulverinhalator, der ein Pulverreservoir enthält, nur bedingt geeignet, da dieser normalerweise keine dichte Verpackung im Sinne einer hermetischen Absperrung von Wasserdampf darstellt. Dies äussert sich meist in einem dramatischen Abfall des inhalierbaren Anteils der abgegebenen Dosis, die in vitro als FPD oder FPF bestimmt wird. Der Abfall beruht
20 auf einer stärkeren Adhäsion der mikronisierten Wirkstoffpartikel an den Trägerpartikeln, da ab einer relativen Luftfeuchtigkeit von ca. 60 % durch Wasserdampfkondensation sogenannte Flüssigkeitsbrücken in den Zwischenräumen entstehen, die zu einer stärkeren Bindungsenergie beitragen.
25 Visuell sichtbares Zeichen für diesen Vorgang sind Krusten- oder Klumpenbildung, die aber nicht in jedem Fall notwendigerweise beobachtet werden müssen. Der Vorgang ist irrever-
30

sibel, da beim Aufrocknen der Flüssigkeitsbrücken sogenannte feste Brücken entstehen. Unter anderem ist die Wasseraufnahmefähigkeit bzw. das Wassersorptionsvermögen der beteiligten Stoffe mitentscheidend für das Ausmass der Verschlechterung der Pulvereigenschaften bei hoher Luftfeuchtigkeit.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die Sensitivität von Pulvermischungen gegenüber Feuchtigkeit zu verringern. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch Verwendung von Magnesiumstearat. Es hat sich nämlich überraschenderweise gezeigt, dass Magnesiumstearat in der Lage ist, den Einfluss von eindringender Feuchtigkeit auf die FPD und die FPF während der Lagerung des Inhalationspulvers zu minimieren, d.h. eine durch Feuchtigkeit bedingte Verschlechterung der FPD und der FPF zu verhindern oder zumindest erheblich zu verlangsamen, und die Trockenpulver-Formulierung zu stabilisieren. Die ursprüngliche Qualität der Arzneizubereitung bleibt also auch bei Lagerung unter extremen Bedingungen der Temperatur und Feuchte wesentlich besser als bei herkömmlichen Präparaten. Die Verbesserung äussert sich meist auch dadurch, dass der Einfluss von Feuchtigkeit auf das Massenmittel des aerodynamischen Teilchendurchmessers (Mass Median Aerodynamic Diameter, nachfolgend auch als MMAD bezeichnet) und auf die Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der abgegebenen Dosis verhindert oder stark verlangsamt werden kann. Diese Effekte sind speziell für feuchtigkeitsempfindliche Wirkstoffe besonders ausgeprägt, da eine eventuelle Hygroskopizität des Wirkstoffes die Wasseraufnahme und damit die Ausbildung der Flüssigkeitsbrücken begünstigt. Darüber hinaus führt die Verwendung von Magnesiumstearat in der Regel zu einer generellen Verbesserung der FPD und der FPF. Es ist denkbar,

dass das Magnesiumstearat neben einem generellen Feuchtigkeitsschutz die Trägermaterialien und Wirkstoffe auch in der Weise stabilisiert, dass unerwünschte morphologische Phasenübergänge unterbunden oder verlangsamt werden.

5 Die Erfindung betrifft daher die Verwendung von Magnesiumstearat zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit, d.h. zur Verringerung der Sensitivität gegenüber Luftfeuchtigkeit, von Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation. Die Verwendung von Magnesiumstearat bewirkt dem-
10 entsprechend eine Verbesserung der Lagerstabilität und insbesondere eine Verringerung des Einflusses von eindringender Feuchtigkeit auf die FPF (und die FPD), was die Aufrechterhaltung einer hohen FPD und FPF auch unter vergleichsweise extremen Temperatur- und Feuchtigkeitsbedin-
15 gungen gestattet.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Trockenpulverformulierungen umfassen somit einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengrösse, einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer
20 Teilchengrösse (d.h. mit einem mittleren Teilchendurchmesser von vorzugsweise höchstens 10 µm, insbesondere höchstens 5 µm) und - zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit - Magnesiumstearat, und sie liegen vorzugsweise in Form von sogenannten interaktiven (oder geordneten oder ad-
25 häsiven) Mischungen vor. Gewünschtenfalls können die Trockenpulver-Formulierungen auch einen Anteil an Trägermate-
rial in inhalierbarer Teilchengrösse enthalten.

Der Ausdruck „interaktive Mischung“ oder „geordnete Mischung“ oder „adhäsive Mischung“ ist dem Fachmann geläufig und umfasst im Rahmen der vorliegenden Erfindung Trok-

- 10 -

kenpulver-Formulierungen, in denen der pharmakologisch inaktive Träger in einer Partikelgrösse vorliegt, die nicht inhalierbar oder überwiegend nicht inhalierbar ist, und in denen mikrofeine Wirkstoffpartikel durch Adhäsion an die 5 Trägerpartikel gebunden (d.h. nicht im Träger z.B. in Form eines Granulates enthalten) sind.

Es wurde gefunden, dass sich Magnesiumstearat zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit grundsätzlich beliebiger Trockenpulver-Formulierungen, unabhängig von der 10 Art der Wirkstoffe und Trägermaterialien, eignet. Besonders ausgeprägt ist die Verbesserung jedoch im Falle von Trockenpulvern, deren Kombination von Wirkstoff und Träger - d.h. ohne Zusatz von Magnesiumstearat - eine hohe Sensitivität gegenüber dem Einfluss von Luftfeuchtigkeit aufweist 15 und beispielsweise bei offener Lagerung bei 40°C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit innerhalb 10 Tagen eine Abnahme der FPF um mindestens 50% zeigt. Eine hohe Empfindlichkeit der FPF oder FPD auf Luftfeuchtigkeit wird häufig dann beobachtet, wenn der Wirkstoff in Form eines Salzes oder Esters 20 vorliegt und/oder vergleichsweise hygroskopisch oder hydrophil ist.

Hygroskopisch ist in diesem Sinne ein Wirkstoff dann, wenn er bei einem Wasserdampfdruck in der Trocknungsluft > 0 , d.h. in Kontakt mit Luft mit einem Feuchtigkeitsgehalt $> 25 0\%$ relativer Feuchte, nie vollständig austrocknet, sondern immer eine bestimmte Menge absorptiv gebundenes Wasser enthält [H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2. Auflage 1991, Seite 85]. Besonders vorteilhaft ist die erfundungsgemäße Verwendung von Magnesiumstearat, wenn der Wirkstoff vergleichsweise hygroskopisch ist und beispiels- 30

weise bei Lagerung in Trocknungsluft mit einer relativen Feuchte von 50% mindestens etwa 0,5 Gew.-% adorptiv gebundenes Wasser aufnimmt bzw. behält.

Hydrophil ist ein Wirkstoffpulver dann, wenn es von 5 Wasser leicht benetzt werden kann, wobei im Rahmen der vorliegenden Erfindung unter hydrophilen Wirkstoffpulvern insbesondere solche zu verstehen sind, die beispielsweise einen Benetzungswinkel von weniger als 90° aufweisen [Martin, Swarbrick und Cammarata: Physikalische Pharmazie, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 3. Auflage 10 1987, Seite 534]. Besonders vorteilhaft ist die erfindungsgemässen Verwendung von Magnesiumstearat im Falle von Wirkstoffpulvern, die einen Benetzungswinkel von weniger als 70° aufweisen.

15 Die Verwendung von Magnesiumstearat zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit von Trockenpulver-Formulierungen ist somit besonders bevorzugt im Falle von Trockenpulver-Formulierungen, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten, der in Form eines Salzes oder Esters vorliegt. 20 und/oder bei Lagerung in Trocknungsluft mit einer relativen Feuchte von 50% mindestens etwa 0,5 Gew.-% adorptiv gebundenes Wasser aufnimmt bzw. behält und/oder einen Benetzungswinkel von weniger als 90°, insbesondere weniger als 70°, aufweist.

25 Die erfindungsgemässen Verwendung von Magnesiumstearat ist ferner vor allem für den Einsatz in Multidosis-Trockenpulverinhalatoren vorteilhaft, die ein Pulverreservoir enthalten, aus dem die einzelnen Dosen über einen Dosiermechanismus entnommen werden. Die Verwendung von Magnesiumstearat ist aber ebenfalls zur Verbesserung der Feuchtigkeits-

beständigkeit von vordosierten Einheiten geeignet, die beispielsweise in Form von Kapseln vorliegen können.

Der in den erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen vorhandene Wirkstoff kann grundsätzlich ein beliebiger, 5 in Trockenpulvern inhalativ verabreichbarer pharmazeutischer Wirkstoff sein. Damit der Wirkstoff inhalierbar ist, d.h. in die Lunge gelangen kann, muss er in Partikeln mit einem mittleren Teilchendurchmesser (gemessen als MMAD) von höchstens etwa 10 µm, beispielsweise etwa 1 bis 10 µm und 10 vorzugsweise etwa 1 bis 6 µm, vorliegen. Solche mikrofeinen Partikel können in bekannter oder an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Mikronisierung, kontrollierte Ausfällung aus geeigneten Solventien (z.B. auch aus superkritischem Kohlendioxid) oder durch Sprühtrocknung, erhalten 15 werden, wenn die Verfahrensbedingungen geeignet gewählt, kontrolliert und ausgeführt werden.

Die erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen können als Wirkstoff vorzugsweise ein Betamimetikum, wie Levalbuterol, Terbutalin, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, 20 Formoterol, Fenoterol, Clenbuterol, Bambuterol, Tulobuterol, Broxaterol, Epinephrin, Isoprenalin oder Hexoprenalin, ein Anticholinergikum, wie Tiotropium, Ipratropium, Oxitropium oder Glycopyrronium, ein Corticosteroid, wie Butixocart, Rofleponid, Budesonid, Ciclosenid, Mometason, Fluticasone, Beclomethason, Loteprednol oder Triamcinolon, einen Leukotrienantagonisten, wie Andolast, Iralukast, Pranlukast, Imitrodast, Seratrodast, Zileuton, Zafirlukast oder Montelukast, einen Phosphodiesterase-Inhibitor, wie Filaminast oder Piclamilast, einen PAF-Inhibitor, wie Apafant, 25 Forapafant oder Israpafant, einen Kaliumkanalöffner, wie Amilorid oder Furosemid, ein Schmerzmittel, wie Morphin,

Fentanyl, Pentazozin, Buprenorphin, Pethidin, Tilidin, Methadon oder Heroin, ein Potenzmittel, wie Sildenafil, Alprostadil oder Phentolamin, ein Peptid oder Protein, wie Insulin, Erythropoietin, Gonadotropin oder Vasopressin, 5 oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Salz dieser Verbindungen enthalten. Im Falle von chiralen Wirkstoffen kann dieser in Form eines optischen Isomers, eines Diastereoisomerengemisches oder Racemates vorliegen. Gewünschtenfalls können die erfindungsgemässen Formulierungen zwei 10 oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Da die Feuchtigkeitsempfindlichkeit vor allem im Falle von Wirkstoffen, die als Salz oder Ester vorliegen, häufig ein grosses Problem darstellt, ist der Einsatz von Magnesiumstearat insbesondere bei Trockenpulver-Formulierungen 15 vorteilhaft, die mindestens einen pharmazeutischen Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes, beispielsweise ein Chlorid, Bromid, Iodid, Nitrat, Carbonat, Sulfat, Methylsulfat, Phosphat, Acetat, Benzoat, Benzoisulfonat, Fumarat, Malonat, Tartrat, Succinat, Citrat, 20 Lactat, Gluconat, Glutamat, Edetat, Mesylat, Pamoat, Pantothenat oder Hydroxynaphthoat, oder einen pharmazeutischen Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Esters, beispielsweise ein Acetat, Propionat, Phosphat, Succinat oder Etabonat, enthalten.

25 Besonders bevorzugt ist die Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen, die ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid enthalten, und insbesondere in Trockenpulver-Formulierungen, die ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters enthalten, beispiels- 30

weise ein Betamimetikum in Form eines Salzes, wie z.B. Levalbuterolsulfat, Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Salbutamolsulfat oder Salmeterolxinafoat (Salmeterol-1-hydroxy-2-naphthoat), oder ein Anticholinergikum in Form eines Salzes, wie z.B. Oxitropiumbromid, Glycopyrrrolat (Glycopyrroniumbromid), Ipratropiumbromid oder Tiotropiumbromid, oder ein Corticosteroid in Form eines Esters, wie z.B. Beclomethason-dipropionat, Fluticasone-propionat, Triamcinolon-16,21-diacetat, Triamcinolonacetonid-21-acetat, Triamcinolonacetonid-21-dinatriumphosphat, Triamcinolonacetonid-21-hemisuccinat, Mometasonfuroat oder Loteprednol-etonat, oder eine Kombination davon, wie beispielsweise Ipratropiumbromid in Kombination mit Salbutamolsulfat.

Gemäss einem weiteren bevorzugten Aspekt können die erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen insbesondere auch ein Corticosteroid, wie Ciclosenid, Rofleponid, Fluticasone-propionat, Mometasonfuroat oder Loteprednol-etonat, in Kombination mit einem Betamimetikum, wie Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Levalbuterolsulfat oder Salmeterolxinafoat, enthalten.

Die Wirkstoffmenge in den erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen kann in breiten Bereichen variieren und ist in hohem Masse vom jeweiligen Wirkstoff und bis zu einem gewissen Grad auch vom verwendeten Pulverinhhalator abhängig. Typischerweise kann die Wirkstoffkonzentration etwa 0,1 bis 10 Gew.-%, insbesondere etwa 0,1 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen. Gelegentlich können auch höhere oder tiefere Konzentrationen zweckmäßig sein, wobei aber Wirkstoffkonzentrationen unter 0,001 Gew.-% oder unter 0,01 Gew.-% selten vorkommen.

Zur exakten volumetrischen Dosierung der meisten Wirkstoffe bzw. Formulierungen ist eine Verdünnung des Wirkstoffes mit einem pharmazeutisch inaktiven Hilfsstoff erforderlich, um eine den Anforderungen an die Dosiergenauigkeit genügende, dosierbare Einheitsmenge zu erhalten. Hierzu werden die mikrofeinen, inhalierbaren Wirkstoffpartikel mit pharmakologisch inaktiven Substanzen (Trägern) gemischt. Die Verdünnung wird dabei so gewählt, dass die vom Pulverinhhalator ausgebrachte Menge genau die gewünschte Dosis enthält. Der pharmakologisch inaktive Hilfsstoff dient vorzugsweise nicht nur zum Verdünnen, sondern auch zum Einstellen einer möglichst guten Fliessfähigkeit der Pulvermischung, und er ist im Falle der bevorzugt verwendeten sogenannten interaktiven oder geordneten Mischungen die Trägersubstanz, an die die mikrofeinen Wirkstoffpartikel durch Adhäsion gebunden werden, um so eine geeignete Mischgüte, d.h. Homogenität der Mischung, zu erreichen und aufrecht zu erhalten.

Der Träger liegt in der erfindungsgemäss erhältlichen Formulierung vorzugsweise in einer Partikelgrösse vor, die nicht inhalierbar ist. Die Trägerteilchen sollten aber andererseits nicht zu gross sein, da sich dies nachteilig auf die FPF auswirken kann. Die optimale Partikelgrösse des eingesetzten Trägers richtet sich dabei in der Regel nach den Anforderungen und Gegebenheiten des Pulverinhhalators, der für die Applikation der Formulierung vorgesehen ist. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können Träger mit üblichen Teilchengrössen verwendet werden, und optimale Teilchengrössen können vom Fachmann von Fall zu Fall leicht ermittelt werden. Im allgemeinen kann jedoch der mittlere Teilchendurchmesser (MMAD) der Trägerpartikel etwa 10 bis 500 μm und vorzugsweise etwa 50 bis 200 μm betragen.

Die Haftung der Wirkstoffpartikel an den Träger teilchen sollte ausreichend sein, dass während den Verarbeitungs-, Transport-, Lager- und Dosiervorgängen keine Entmischung stattfindet, aber andererseits nicht so hoch, dass 5 eine möglichst quantitative Ablösung der Wirkstoffteilchen während dem Dispergieren im Inhalator, ausgelöst durch den Atemfluss des Patienten, nicht mehr gewährleistet ist. Die Effektivität der Freisetzung der Wirkstoffpartikel ist neben den physikalisch-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und den aerodynamischen Eigenschaften des Pulverinhaltors vor allem von den Eigenschaften des Trägers, insbesondere der Art des Trägers und dessen Oberflächenstruktur, mittlerer Partikelgrösse und Partikelgrößenverteilung, abhängig.

15 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind grundsätzlich alle üblicherweise in Trockenpulver-Formulierungen verwendeten Trägermaterialien geeignet, beispielsweise Mono- oder Disaccharide, wie Glucose, Lactose, Lactose-Monohydrat, Saccharose oder Trehalose, Zuckeralkohole, wie Mannitol oder Xylitol, Polymilchsäure oder Cyclodextrin, wobei Glucose, Trehalose und insbesondere Lactose-Monohydrat im allgemeinen bevorzugt sind. Gewünschtenfalls können die Formulierungen auch zwei oder mehrere Trägermaterialien enthalten. Gewünschtenfalls kann die Formulierung neben 20 nicht inhalierbaren Trägerpartikeln auch einen Anteil an inhalierbaren Trägerpartikeln enthalten; zum Beispiel kann sie neben gröberen Lactose-Monohydrat-Trägerpartikeln einen Anteil von z.B. 0,1 bis 10 Gew.-% an mikronisiertem Lactose-Monohydrat enthalten, das beispielsweise für mindestens 25 30 50% der Partikel einen Teilchendurchmesser von höchstens 10 μm , vorzugsweise höchstens 5 μm , aufweisen kann.

Der Anteil an Trägermaterial in den erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen kann je nach der für den jeweiligen Wirkstoff nötigen oder wünschbaren Verdünnung und der zur Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit verwendeten

5 Menge an Magnesiumstearat in einem breiten Bereich variieren. Der Anteil an Trägermaterial in der Gesamtformulierung kann beispielsweise etwa 80 bis 99,9 Gew.-% betragen, wobei aber je nach Wirkstoff auch höhere oder niedrigere Anteile vorteilhaft sein können.

10 Die Konzentration an Magnesiumstearat kann ebenfalls innerhalb relativ breiter Grenzen variieren und beispielsweise etwa 0,001 bis 10 Gew.-%, insbesondere etwa 0,01 bis 5 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, betragen, wobei eine Konzentration von etwa 0,1 bis 2 Gew.-% in der Re-
15 gel bevorzugt ist. Im Hinblick auf toxikologische Unbedenklichkeit wird die Magnesiumstearat-Konzentration jedoch zu- meist nicht über etwa 1 Gew.-% liegen, aber andererseits meist mindestens etwa 0,25 Gew.-% betragen, um eine hohe Wirksamkeit zu gewährleisten, wobei sich ein Konzentrati-
20 onsbereich von etwa 0,4 bis 0,8 Gew.-%, vorzugsweise etwa 0,5 bis 0,75 Gew.-%, für die meisten Fälle besonders be- währt hat. Das Magnesiumstearat wird vorzugsweise als staubförmiges Material eingesetzt; die Teilchengrösse ist nicht besonders kritisch.

25 Die erfindungsgemäss erhältlichen Formulierungen können gewünschtenfalls weitere Komponenten enthalten. Vor- zugsweise bestehen sie jedoch aus einem oder mehreren phar- mazeutisch nicht wirksamen Trägern, einem oder mehreren pharmazeutischen Wirkstoffen und Magnesiumstearat.

30 Die Trockenpulver-Formulierungen können erfindungsge-

mäss dadurch hergestellt werden, dass man einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengrösse (der gewünschtenfalls einen Anteil in inhalierbarer Teilchengrösse enthalten kann), einen fein verteilten 5 pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengrösse, beispielsweise mit einem mittleren Teilchendurchmesser von höchstens 10 μm (vorzugsweise höchstens 5 μm), und Magnesiumstearat miteinander vermischt. Die Bestandteile können grundsätzlich in beliebiger Reihenfolge miteinander 10 gemischt werden, wobei aber die Vermischung zweckmässigerweise so erfolgen sollte, dass die Partikel der Bestandteile - abgesehen von der Adhäsion an die Trägerpartikel - im wesentlichen als solche erhalten bleiben, d.h. nicht z.B. durch eine Granulierung und dergleichen zerstört werden. 15 Gemäss einer bevorzugten Variante kann jedoch zuerst eine Vormischung von Magnesiumstearat mit dem Träger hergestellt und dann die Wirkstoffpartikel zugemischt werden. Gemäss einer weiteren bevorzugten Variante kann zuerst eine Vormischung des Wirkstoffes mit dem Träger hergestellt und dann 20 das Magnesiumstearat zugemischt werden. Das Mischen kann in an sich bekannter Weise, beispielsweise in einem Taumelmixer, erfolgen. Vorzugsweise kann in diesen Verfahren jeweils staubförmiges Magnesiumstearat mit einer mittleren Teilchengrösse und etwa 1 bis 100 μm , insbesondere etwa 5 25 bis 20 μm , zugesetzt werden.

Die beschriebenen Trockenpulver-Formulierungen können in allen üblichen Trockenpulverinhalatoren angewendet werden. Besonders vorteilhaft sind sie zur Anwendung in Multidosis-Trockenpulverinhalatoren, die ein Pulverreservoir 30 enthalten, insbesondere in Multidosis-Pulverinhalatoren wie in WO-A-97/20589 beschrieben.

- 19 -

Die Erfindung betrifft ebenfalls Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation mit verbesserter Feuchtigkeitsbeständigkeit, umfassend einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengrösse, einen fein 5 verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters in inhalierbarer Teilchengrösse (vorzugsweise mit einem mittleren Teilchendurchmesser von höchstens 10 µm, insbesondere höchstens 5 µm) und 0,25 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, an Magnesiumstearat. Bevorzugt sind Trockenpulver-Formulierungen, die in Form von interaktiven Mischungen vorliegen. Bevorzugte Wirkstoffsalze und -ester, Trägermaterialien, Mengenbereiche, Methoden und dergleichen ergeben sich aus der vorangehenden Beschreibung.

15 Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele weiter veranschaulicht. In den Beispielen bezeichnet r.F. die relative Luftfeuchtigkeit; die Bezeichnung n.b. gibt an, dass der betreffende Wert nicht bestimmt wurde. Die Tests erfolgten jeweils mit einem Trockenpulverinhalator vom Typ 20 SkyePharma mDPI (SkyePharma AG, Schweiz) gemäss WO-A-97/20589. Die Bestimmung der FPD und der FPF erfolgte - sofern nicht anders angegeben - jeweils mit einem Twin Impinger. Siebungen erfolgten - sofern nicht anders angegeben - jeweils mit einem Sieb mit einer Lochweite von 180 µm. 25 Zur Ermittlung der Feuchtigkeitsempfindlichkeit wurden die Trockenpulver, ausser im Beispiel 7, jeweils offen ohne Feuchtigkeitsschutz gelagert.

Beispiel 1

198,46 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten 30 Korngrösse < 200 µm für 100%, < 125 µm für 50% und < 75 µm für 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 1

- 20 -

5 g gesiebtem Magnesiumstearat mit einem Taumelmischer ge-
mischt. Im Anschluss werden 0,54 g Formoterolfumarat-Dihy-
drat und die Vormischung gesiebt und gemischt. Die so er-
haltene Mischung wird in einen geeigneten dosierenden Trok-
kenpulverinhalator gefüllt. Für die genaue analytische Be-
stimmung der Partikelgrößenverteilung und speziell der FPD
bzw. FPF wird eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen im
Europäischen Arzneibuch oder anderen nationalen Pharmakopö-
en beschriebenen Impaktor oder Impinger, z.B. den sogenann-
ten Twin Impinger oder Multi Stage Liquid Impinger, nach
ebenfalls dort beschriebenen Verfahren abgegeben und gesam-
melt. Die aufgefangenen und abgeschiedenen Wirkstoffparti-
kel werden in analytischen Standardverfahren zu Probelösun-
gen aufgearbeitet und die in jeder Größenklasse abgeschie-
15 denen Wirkstoffmengen bestimmt. Zum Test der Stabilität ge-
gen Feuchtigkeit werden Proben der Inhalationspulver offen
bei 40°C / 75% r.F. oder einer anderen geeigneten Bedingung
über einen Zeitraum von mehreren Tagen bis Wochen gelagert
und anschliessend wie oben beschrieben im Pulverinhalator
20 getestet.

25 Die mit dem hergestellten ternären Gemisch (Formulie-
rung 1-A) und mit konventionellen Mischungen (Formulierun-
gen 1-B und 1-C) in einem 5-Stufen Liquid Impinger gemäss
Ph. Eur. erhaltenen Ergebnisse sowie die Zusammensetzungen
der Mischungen (in Gew.-%) sind in Tabelle 1 aufgeführt. Im
Vergleich zu den konventionellen interaktiven Mischungen
zeigt die erfindungsgemässse ternäre Mischung mit Magnesium-
stearat den Vorteil einer erhöhten FPD bzw. FPF und einer
wesentlich verbesserten Stabilität der FPD bzw. FPF bei La-
30 gerung bei 40°C / 75% r.F. Wie die Ergebnisse zu Formulie-
rung 1-C zeigen, kann in konventionellen Formulierungen
durch Zusatz von mikronisierter Lactose zwar eine anfängli-

- 21 -

che Erhöhung der FPD und FPF erreicht werden, nicht aber ein Schutz gegen den Einfluss erhöhter Temperatur und Feuchte. Dies ist ebenfalls aus den für die Formulierungen 1-A und 1-C unmittelbar nach Herstellung bzw. nach 7 oder 5 13 Tagen Lagerung des Trockenpulvers bei 40°C / 75% r.F. ermittelten MMAD-Werten ersichtlich: für Formulierung 1-A nach Herstellung 1,8 µm, nach 7 Tagen 1,9 µm und nach 13 Tagen 1,9 µm; für Formulierung 1-C nach Herstellung 2,2 µm, nach 7 Tagen 4,5 µm und nach 13 Tagen 5,5 µm. Im Gegensatz 10 zur konventionellen Formulierung bleibt somit der MMAD bei der erfindungsgemässen Formulierung konstant, was die Ergebnisse der FPD- und FPF-Untersuchung bestätigt.

Tabelle 1

Formulierung	1-A	1-B (Vergleich)	1-C (Vergleich)
Lactose-Monohydrat	99,23 %	99,73 %	97,24 %
Lactose-Monohydrat mikronisiert	0,00 %	0,00 %	2,49 %
Magnesiumstearat	0,50 %	0,00 %	0,00 %
Formoterolfumarat-Dihydrat mikronisiert	0,27 %	0,27 %	0,27 %
FPD nach Herstellung [µg pro Hub]	4,7	1,3	3,3
FPD nach 3-4 Tagen bei 40°C/75% r.F. [µg pro Hub]	4,5	n.b.	1,0
FPF nach Herstellung [% gefunder Wirkstoff] FPF nach 3-4 Tagen bei 40°C/75% r.F. [% gefundener Wirkstoff]	42,5 37,3	13,7 n.b.	35,9 11,0

15

Beispiel 2

97,23 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten Korngrösse < 200 µm für 100%, < 125 µm für 50% und < 75 µm für 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit

2,5 g gesiebtem mikronisiertem Lactose-Monohydrat (50% der Partikel < 5 µm) in einem Taumelmischer gemischt. Im Anschluss werden 0,27 g Formoterolfumarat-Dihydrat und die Vormischung gesiebt und gemischt. Die so erhaltene Mischung

5 wird mit 0,125 g gesiebtem Magnesiumstearat gemischt und in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator gefüllt. Für die analytische Bestimmung der FPD bzw. FPF wird eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen Twin Impinger oder Multi Stage Liquid Impinger abgegeben und gesammelt.

10 Die aufgefangenen und abgeschiedenen Wirkstoffpartikel werden zu Probelösungen aufgearbeitet und die in jeder Größenklasse abgeschiedenen Wirkstoffmengen bestimmt. Zum Test der Stabilität gegen Feuchtigkeit werden Proben der Inhalationspulver offen bei 40°C / 75% r.F. über einen Zeitraum

15 von einigen Tagen gelagert und anschliessend wie oben beschrieben im Pulverinhalator getestet.

Die mit dem herstellten Gemisch (Formulierung 2) und mit einer konventionellen Mischung (Formulierung 1-C) in einem 5-Stufen Liquid Impinger gemäss Ph. Eur. erhaltenen Ergebnisse sowie die Zusammensetzungen der Mischungen (in Gew.-%) sind in Tabelle 2 aufgeführt. Im Vergleich zur konventionellen interaktiven Mischung zeigt die erfindungsmässige Mischung mit Magnesiumstearat den Vorteil einer erhöhten FPD bzw. FPF und einer verbesserten Stabilität der FPD bzw. FPF bei Lagerung bei 40°C / 75% r.F.

Tabelle 2

Formulierung	2	1-C (Vergleich)
Lactose-Monohydrat	96,75 %	97,24 %
Lactose-Monohydrat mikronisiert	2,48 %	2,49 %
Magnesiumstearat	0,50 %	0,00 %
Formoterolfumarat-Dihydrat mikronisiert	0,27 %	0,27
FPD nach Herstellung [µg pro Hub]	5,3	3,3
FPD nach 3-4 Tagen bei 40°C/75% r.F. [µg pro Hub]	n.b.	1,0
PPF nach Herstellung [% gefunde- ner Wirkstoff]	41,4	35,9
PPF nach 3-4 Tagen bei 40°C/75% r.F. [% gefundener Wirkstoff]	n.b.	11,0

Beispiel 3

97 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten Korn-
 5 grösse < 110 µm für 90%, < 70 µm für 50% und < 40 µm für
 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 0,5 g
 gesiebtem Magnesiumstearat in einem Taumelmischer gemischt.
 Im Anschluss werden 2,5 g Salbutamolsulfat und die Vormi-
 schung gesiebt und gemischt. Die so erhaltene Mischung wird
 10 in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator ge-
 füllt. Für die analytische Bestimmung der FPD bzw. PPF wird
 eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen Twin Impinger ab-
 gegeben und gesammelt. Die aufgefangenen und abgeschiedenen
 15 Wirkstoffpartikel werden zu Probelösungen aufgearbeitet und
 die in jeder Grössenklasse abgeschiedenen Wirkstoffmengen
 bestimmt. Zum Test der Stabilität gegen Feuchtigkeit werden
 Proben der Inhalationspulver offen bei 40 °C / 75 % r.F.
 über einen Zeitraum von 7 Tagen gelagert und anschliessend
 wie oben beschrieben im Pulverinhalator getestet.

20 Die mit dem herstellten ternären Gemisch (Formulie-
 rung 3-A) und mit einer konventionellen binären Mischung

(Formulierung 3-B) in einem Twin Impinger gemäss Ph. Eur. erhaltenen Ergebnisse sowie die Zusammensetzungen der Mischungen (in Gew.-%) sind in Tabelle 3 aufgeführt. Die ternäre Mischung mit Magnesiumstearat erzielt eine höhere FPD bzw. FPF und ist wesentlich stabiler bei Lagerung bei 40°C / 75% r.F.

Tabelle 3

Formulierung	3-A	3-B (Vergleich)
Lactose-Monohydrat	97,00 %	97,50 %
Magnesiumstearat	0,50 %	0,00 %
Salbutamolsulfat mikronisiert	2,50 %	2,50 %
FPD nach Herstellung [µg pro Hub]	39,5	26,2
FPD nach 7 Tagen bei 40°C/75% r.F. [µg pro Hub]	27,8	11,3
FPF nach Herstellung [% gefundener Wirkstoff]	37,4	25,3
FPF nach 7 Tagen bei 40°C/75% r.F. [% gefundener Wirkstoff]	35,6	9,7

Beispiel 4

10 1196 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten Korngrösse < 315 µm für 100%, < 150 µm für 55-90% und < 63 µm für maximal 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 3 g gesiebtem Magnesiumstearat in einem Taumelmixer (tumble blender TB) gemischt. Im Anschluss werden 15 1,44 g Formoterolfumarat-Dihydrat und die Vormischung gesiebt und gemischt. In analoger Weise werden unter Variation der Ansatzgrösse, der Prozessparameter und der Magnesiumstearat- und Formoterolfumarat-Mengen weitere Formulierungen hergestellt, um deren Einfluss auf die Stabilität 20 der FPD zu untersuchen. Die erhaltenen Mischungen werden - nach Herstellung oder nach anschliessender Lagerung der offenen Mischung bei erhöhter Temperatur und Feuchtigkeit -

- 25 -

in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator gefüllt. Die in-vitro Partikelgrößenverteilung und die FPD bzw. FPF werden mit einem Multi-Stage Liquid Impinger an einer adäquaten Anzahl Dosierungen bestimmt.

5 Die Ergebnisse zeigten, dass bei Herstellung der Pulvermischungen mit einem Taumelmischer praktisch nur die Konzentration von Magnesiumstearat für die Stabilität hinsichtlich der FPD verantwortlich ist, während die anderen Parameter im untersuchten Bereich praktisch ohne Bedeutung
10 für die Stabilität bei erhöhter Feuchtigkeit waren. In Tabelle 4 sind die Ansatzgrösse, die Konzentration an Magnesiumstearat (MS) und die Konzentration an Formoterolfumarat-Dihydrat (FF) für einige repräsentative Mischungen sowie deren in einem 5-Stufen Liquid Impinger gemäss Ph. Eur.
15 gemessene FPF-Werte, die unmittelbar nach Herstellung bzw. nach Lagerung bei 40°C / 75% r.F. während 7 Tagen erhalten wurden, zusammengestellt. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte aus je drei Bestimmungen. Die Ergebnisse zeigen, dass die FPF bei ausreichender Magnesiumstearatkonzentration durch erhöhte Temperatur und Feuchtigkeit kaum mehr beeinträchtigt wird. Die für Formulierung 1-A nach 3 Wochen Lagerung bei 40°C / 75% r.F. gemessene FPF von 32,3% scheint zudem anzudeuten, dass selbst bei suboptimaler Magnesiumstearatkonzentration ein langanhaltender Schutz gegen den Einfluss erhöhter Temperatur und Feuchtigkeit erreicht wird.
20
25

Tabelle 4

Formulierung	Ansatz- grösse [kg]	MS [%G/G]	FF [%G/G]	PPF nach 0 d [%]	PPF nach 7 d [%]
4-A	1,2	0,25	0,12	42,5	33,6
4-B	4,8	0,50	0,12	49,3	n.b.
4-C	4,8	0,75	0,12	56,9	56,8
4-D	1,2	0,25	0,34	50,0	33,5
4-E	4,8	0,50	0,34	58,1	n.b.
4-F	4,8	0,75	0,34	59,2	57,2
1-C (Vergleich)	0,2	0,00	0,27	39,7	12,3
1-A	0,2	0,50	0,27	44,8	32,5

Beispiel 5

49,5 g Lactose-Monohydrat mit einer definierten Korngrösse < 200 µm für 100%, < 125 µm für 50% und < 75 µm für 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 0,25 g gesiebtem Magnesiumstearat in einem Taumelmischer gemischt. Im Anschluss werden 0,25 g Salbutamolsulfat und die Vormischung gesiebt und gemischt. In analoger Weise werden unter Variation der Konzentration an Magnesiumstearat (MS) und Salbutamolsulfat (SS) weitere Mischungen gemäss Tabelle 5 hergestellt. Die erhaltenen Mischungen werden unmittelbar nach Herstellung oder nach Lagerung bei 40°C / 75% r.F. während 5 bzw. 21 Tagen in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhalator gefüllt. Zur Bestimmung der FPD bzw. PPF wird eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen Twin Impinger gemäss Ph. Eur. abgegeben, gesammelt und der Wirkstoffgehalt der einzelnen Fraktionen analytisch bestimmt.

Die in Tabelle 5 angegebenen FPF-Werte (Mittelwerte aus zwei Messungen) zeigen, dass Magnesiumstearat auch im Falle des feuchtigkeitsempfindlichen Wirkstoffes Salbutamolsulfat einen Schutz gegen erhöhte Temperatur und Feuchtigkeit bewirkt, aber eine Stabilisierung der PPF erst bei

- 27 -

höheren Magnesiumstearat-Konzentrationen erreicht wird als bei den Formoterolfumarat-Zubereitungen.

Tabelle 5

Formulierung	MS [%G/G]	SS [%G/G]	FPF [%] nach		
			0 d	5 d	21 d
5-A	0,5	0,5	9,3	14,2	12,0
5-B	0,5	1,0	22,3	17,1	14,9
5-C	0,5	2,5	30,2	25,6	22,3
5-D	1,0	0,5	19,0	18,8	13,5
5-E	1,0	1,0	23,0	20,1	15,8
5-F	1,0	2,5	25,0	22,6	20,8
5-G	2,5	1,0	22,7	23,4	21,5
5-H	2,5	2,5	25,9	26,4	27,4
Vergleich:					
5-I	0,0	0,5	13,5	5,3	4,0
5-J	0,0	1,0	19,7	9,5	6,6
5-K	0,0	2,5	25,3	14,8	13,9

5

Beispiel 6

99,2 g Lactose-Monohydrat mit einer Korngrösse < 315 μm für 100%, < 150 μm für 55-90% und < 63 μm für maximal 10% der Partikel (Siebanalyse) werden gesiebt und mit 0,5 g gesiebtem Magnesiumstearat in einem Taumelmischer gemischt.

10 Im Anschluss werden 0,34 g Tiotropiumbromid und die Vormischung gesiebt und gemischt. Die erhaltene Mischung wird nach der Herstellung bzw. nach Lagerung bei 40°C / 75% r.F. während 7 Tagen in einen geeigneten dosierenden Trockenpulverinhhalator gefüllt. Zur Bestimmung der FPD bzw. FPF wird

15 eine adäquate Anzahl Dosierungen in einen Multi-Stage Impinger gemäss Ph. Eur. abgegeben, gesammelt und der Wirkstoffgehalt der einzelnen Fraktionen analytisch bestimmt. Die unmittelbar nach Herstellung abgefüllten Proben ergaben eine FPD von 8,0 μg und eine FPF von 48,4% (Mittelwerte

20 aus 2 Messungen); für die während 7 Tagen unter feuchten

Bedingungen gelagerten Proben wurden eine FPD von 6,9 µg und eine FPF von 43,0% erhalten (Mittelwerte aus 4 Messungen), d.h. die Stabilisierung mit 0,5% Magnesiumstearat ergibt auch im Falle des feuchtigkeitsempfindlichen Tiotropiumbromids eine hinreichend gleichmässige FPD bzw. FPF.

Beispiel 7

Zur Untersuchung des Einflusses erhöhter Feuchtigkeit und Temperatur auf erfindungsgemässe Formulierungen unter praxisnahen Bedingungen wurden Trockenpulverinhalatoren vom 10 Typ SkyePharma mDPI (SkyePharma AG, Schweiz), entsprechend der Offenbarung von WO-A-97/20589, mit je 2 g gemäss Beispiel 1 frisch hergestelltem Trockenpulver aus 99,23 Gew.-% Lactose-Monohydrat, 0,50 Gew.-% Magnesiumstearat und 0,27 Gew.-% mikronisiertem Formoterolfumarat-Dihydrat (Formulierung 1-A) gefüllt. Die in-vitro-Daten wurden unmittelbar nach dem Füllen sowie nach 3, 6 und 12 Monaten Lagerung der unverpackten Inhalatoren ohne Feuchtigkeitsschutz bei verschiedenen Temperatur- und Feuchtebedingungen ermittelt. Die abgegebenen Dosen und die Hubmassen wurden anhand der 20 Hübe Nr. 2-4, 149-152 und 298-300 aus je drei Inhalatoren bestimmt, die gemäss der von Collins auf der Konferenz Drug Delivery to the Lungs VIII, London, Dezember 1998 (Tagungsunterlagen Seiten 116-119) beschriebenen Methode in einen Buchner-Trichter abgegeben wurden. Die FPD bzw. FPF wurde 25 bei 60 l/min. mittels eines 5-Stufen Liquid Impactors gemäss Ph. Eur. anhand der Hübe Nr. 6-15 und 287-296 aus je drei Inhalatoren bestimmt. Die in Tabelle 6 zusammengestellten Mittelwerte und relativen Standardabweichungen zeigen, dass die erfindungsgemässe Formulierung selbst bei 30 vergleichsweise extremen Temperatur- und Feuchtebedingungen über lange Zeiträume kaum beeinträchtigt wird.

- 29 -

Tabelle 6

Lagerung	Hubmasse [mg]	Abgegebene Dosis [µg]	FPF [%]	FPD [µg]
nein	6,0 (± 5,4%)	10,2 (± 10,1%)	43,5	6,0
25°C / 60% r.F.:				
3 Monate	6,1 (± 4,8%)	10,5 (± 9,5%)	40,8	5,4
6 Monate	5,9 (± 8,2%)	10,9 (± 6,9%)	47,8	7,0
12 Monate	6,1 (± 5,0%)	12,1 (± 5,9%)	42,2	5,9
30°C / 70% r.F.:				
3 Monate	6,1 (± 6,9%)	11,0 (± 12,9%)	40,1	5,6
6 Monate	6,2 (± 8,7%)	10,6 (± 11,5%)	39,9	5,7
12 Monate	6,3 (± 4,3%)	10,7 (± 5,9%)	42,0	5,7
40°C / 75% r.F.:				
3 Monate	5,8 (± 9,7%)	9,9 (± 9,8%)	38,1	5,2
6 Monate	6,0 (± 19,5%)	10,3 (± 19,2%)	35,1	4,9
12 Monate	6,7 (± 6,8%)	10,7 (± 7,9%)	37,9	5,4

Beispiel 8

In analoger Weise zu Beispiel 4 wurde ein Trockenpulver, bestehend aus 0,2 Gew.-% Formoterolfumarat-Dihydrat, 0,5 Gew.-% Glycopyrrolate, 0,5 Gew.-% Magnesiumstearat und 98,8 Gew.-% Lactose-Monohydrat hergestellt.

Patentansprüche

1. Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation zwecks Verbesserung der Feuchtigkeitsbeständigkeit.
- 5 2. Verwendung von Magnesiumstearat in Trockenpulver-Formulierungen zur Inhalation zwecks Verringerung des Einflusses von eindringender Feuchtigkeit auf den Feinpartikelanteil (PPF).
- 10 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengrösse, einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengrösse und Magnesiumstearat umfasst und in Form einer interaktiven Mischung vorliegt.
- 15 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Magnesiumstearat in einer Konzentration von 0,1 bis 2 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, eingesetzt wird.
- 20 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Magnesiumstearat in einer Konzentration von 0,25 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,4 bis 0,8 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, eingesetzt wird.
- 25 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Kombination von Wirkstoff und Träger eine hohe Sensitivität gegenüber dem Einfluss Luft-

feuchtigkeit aufweist.

7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum, ein Anticholinergikum, ein Corticosteroid, einen Leukotrienantagonisten, einen Phosphodiesterase-Inhibitor, einen PAF-Inhibitor, einen Kaliumkanalöffner, ein Schmerzmittel, ein Potenzmittel, ein Peptid oder ein Protein, vorzugsweise ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid, enthält.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Levalbuterol, Terbutalin, Reproterol, Salbutamol, Salmeterol, Formoterol, Fenoterol, Clenbuterol, Bambuterol, Tulobuterol, Broxaterol, Epinephrin, Isoprenalin und Hexoprenalin, ein Anticholinergikum aus der Gruppe, umfassend Tiotropium, Ipratropium, Oxitropium und Glycopyrronium, ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Butixocart, Rofleponid, Budesonid, Ciclosenid, Mometason, Fluticasolon, Beclomethason, Loteprednol und Triamcinolon, einen Leukotrienantagonisten aus der Gruppe, umfassend Andolast, Iralukast, Pranlukast, Imitrodast, Seratrodast, Zileuton, Zafirlukast und Montelukast, einen Phosphodiesterase-Inhibitor aus der Gruppe, umfassend Filaminast und Piclamilast, einen PAF-Inhibitor aus der Gruppe, umfassend Apafant, Forrapafant und Israpafant, einen Kaliumkanalöffner aus der Gruppe, umfassend Amilorid und Furosemid, ein Schmerzmittel aus der Gruppe, umfassend Morphin, Fentanyl, Pentazozin, Buprenorphin, Pethidin, Tilidin, Methadon und Heroin, ein Potenzmittel aus der Gruppe, umfassend Sildenafil, Alpro-

stadil und Phentolamin, ein Peptid oder Protein aus der Gruppe, umfassend Insulin, Erythropoietin, Gonadotropin und Vasopressin, oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Salz einer dieser Verbindungen enthält.

- 5 9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Salbutamol, Salmeterol, Formoterol, Fenoterol, Clenbuterol, Bambuterol, Tulobuterol, Broxaterol, Epinephrin, Isoprenalin und Hexoprenalin, ein Anticholinergikum aus der Gruppe, umfassend Tiotropium, Ipratropium, Oxitropium und Glycopyrronium, ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Budesonid, Ciclosenid, Mometason, Fluticasolon, Beclomethason, Loteprednol und Triamcinolon, einen 15 Leukotrienantagonisten aus der Gruppe, umfassend Zileuton, Zafirlukast und Montelukast, einen Kaliumkanalöffner aus der Gruppe, umfassend Amilorid und Furosemid, ein Schmerzmittel aus der Gruppe, umfassend Morphin, Fentanyl, Pentazozin, Buprenorphin, Pethidin, Tilidin, Methadon und Heroin, ein Potenzmittel aus der Gruppe, umfassend Sildenafil, Alprostadil und Phentolamin, ein Peptid oder Protein aus der Gruppe, umfassend Insulin, Erythropoietin, Gonadotropin und Vasopressin, oder ein pharmazeutisch annehmbares Derivat oder Salz einer dieser Verbindungen enthält.
- 20 10. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält, der in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters vorliegt.
- 25 11. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als

pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid enthält, das in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters vorliegt.

- 5 12. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Levalbuterolsulfat, Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Salbutamolsulfat und Salmeterolxinafoat,
- 10 und/oder ein Anticholinergikum aus der Gruppe, umfassend Oxitropiumbromid, Glycopyrrolat, Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid, enthält.
- 15 13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon enthält.
- 20 14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Beclomethason-dipropionat, Fluticason-propionate, Triamcinolon-16,21-diacetat, Triamcinolonacetonid-21-acetat, Triamcinolonacetonid-21-dinatriumphosphat, Triamcinolonacetonid-21-hemisuccinat, Mometasonfuroat und Loteprednol-estabonat, enthält.
- 25 15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als pharmazeutischen Wirkstoff ein Corticosteroid in Kombination mit einem Betamimetikum, vorzugsweise ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Ciclosenid, Rofleponid, Flu-

ticason-propionat, Mometasonfuroat und Loteprednol-estabonat, in Kombination mit einem Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Levalbuterolsulfat und Salmeterolxinafoat, enthält.

- 5 16. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als Träger ein Mono- oder Disaccharid, einen Zuckeralkohol, Polymilchsäure oder Cyclodextrin enthält.
- 10 17. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Trockenpulver-Formulierung als Träger Glucose, Lactose-Monohydrat oder Trehalose enthält.
- 15 18. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass man einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengröße, einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in inhalierbarer Teilchengröße und Magnesiumstearat miteinander vermischt.
- 20 19. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vormischung von Magnesiumstearat mit dem Träger hergestellt und dann der Wirkstoff zugemischt wird.
- 25 20. Verwendung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass eine Vormischung des Wirkstoffes mit dem Träger hergestellt und dann das Magnesiumstearat zugemischt wird.
21. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, zum Einsatz in einem Trockenpulverinhalator, vorzugsweise einem Multidosis-Trockenpulverinhalator, der ein Pulverreservoir enthält.

22. Trockenpulver-Formulierung zur Inhalation mit verbesserten Feuchtigkeitsbeständigkeit, umfassend einen pharmazeutisch nicht wirksamen Träger in nicht inhalierbarer Teilchengröße, einen fein verteilten pharmazeutischen Wirkstoff in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes oder Esters in inhalierbarer Teilchengröße und 0,25 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, an Magnesiumstearat.
23. Trockenpulver-Formulierung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass das Magnesiumstearat in einer Menge von 0,4 bis 0,8 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 0,75 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtformulierung, vorliegt.
24. Trockenpulver-Formulierung nach Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum, ein Anticholinergikum, ein Corticosteroid, einen Leukorienantagonisten, einen Phosphodiesterase-Inhibitor, einen PAF-Inhibitor, einen Kaliumkanalöffner, ein Schmerzmittel, ein Potenzmittel, ein Peptid oder ein Protein, vorzugsweise ein Betamimetikum und/oder ein Anticholinergikum und/oder ein Corticosteroid, enthält.
25. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Levalbuterolsulfat, Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Salbutamolsulfat und Salmeterolxinafoat, und/oder ein Anticholinergikum aus der Gruppe, umfassend Oxitropiumbromid, Glycopyrrolat, Ipratropiumbromid und Tiotropiumbromid, enthält.
26. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22

- 36 -

bis 25, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff Formoterol in Form eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes enthält.

27. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 26, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Beclomethason-dipropionat, Fluticasone-propionat, Triamcinolon-16,21-diacetat, Triamcinolonacetonid-21-acetat, Triamcinolonacetonid-21-dinatriumphosphat, Triamcinolonacettonid-21-hemisuccinat, Mometasonfuroat und Loteprednol-eta-
bonat enthält.

28. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 27, dadurch gekennzeichnet, dass sie als pharmazeutischen Wirkstoff ein Corticosteroid in Kombination mit einem Betamimetikum, vorzugsweise ein Corticosteroid aus der Gruppe, umfassend Ciclosenid, Rofleponid, Fluticasone-propionat, Mometasonfuroat und Loteprednol-etabonat, in Kombination mit einem Betamimetikum aus der Gruppe, umfassend Formoterolfumarat, Formoteroltartrat, Levalbuterolsulfat und Salmeterolxinafoat, enthält.

29. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 28, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Träger Mono- oder Disaccharid, einen Zuckeralkohol, Polymilchsäure oder Cyclodextrin enthält.

30. Trockenpulver-Formulierung nach einem der Ansprüche 22 bis 29, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Träger Glucose, Lactose-Monohydrat oder Trehalose enthält.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No.
PCT/CH 99/00528

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/72 A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to claim No.
X	WO 96 23485 A (CO ORDINATED DRUG DEV ; STANIFORTH JOHN NICHOLAS (GB)) 8 August 1996 (1996-08-08) page 4, line 18 -page 7, line 6 page 10, line 2 - line 23 page 12, line 22 -page 13, line 16 page 18, line 8 -page 19, line 8 page 24, line 28 -page 25, line 20 page 57 -page 60; example 13	22, 24, 25, 27, 29, 30
Y	---	1-4, 6-12, 14, 16-21, 23
Y	DD 98 022 A (FIBITZ E, NUSSBUECKER B, JEROCH H) 12 June 1973 (1973-06-12) claims 1-4 ---	1-4, 6-12, 14, 16-21
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 January 2000	02/02/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Muller, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/CH 99/00528

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 272 772 A (WELLCOME FOUND) 29 June 1988 (1988-06-29) page 4, line 42 - line 52 page 3, line 54 -page 4, line 8 ----	23
A	EP 0 239 798 A (CHIESI FARMA SPA) 7 October 1987 (1987-10-07) page 3, line 33 -page 4, line 21 page 4; example 1 page 5; example 2 page 6; example 4 claims 1-3,5,9,10,12 -----	18-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/CH 99/00528

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9623485	A	08-08-1996	AU 699131 B AU 4545696 A BG 101858 A BR 9607490 A CA 2211874 A CZ 9702443 A EP 0806938 A FI 973151 A HU 9802209 A JP 10513174 T NO 973502 A NZ 300654 A PL 321572 A SK 103697 A ZA 9600721 A	26-11-1998 21-08-1996 30-04-1998 23-12-1997 08-08-1996 14-01-1998 19-11-1997 30-09-1997 01-02-1999 15-12-1998 30-09-1997 25-02-1999 08-12-1997 14-01-1998 19-08-1996
DD 98022	A	12-06-1973	NONE	
EP 0272772	A	29-06-1988	AU 7831887 A JP 63079836 A KR 9009153 B US 4833126 A US 4921835 A	17-03-1988 09-04-1988 22-12-1990 23-05-1989 01-05-1990
EP 0239798	A	07-10-1987	IT 1204826 B AT 94755 T AU 597964 B AU 7164587 A CA 1297012 A DE 3787502 D DE 3787502 T WO 8705213 A EP 0258356 A FI 874710 A,B, GR 88300017 T GR 3000879 T HU 46533 A JP 63502895 T NO 874590 A NZ 219484 A ZA 8701523 A	10-03-1989 15-10-1993 14-06-1990 28-09-1987 10-03-1992 28-10-1993 20-01-1994 11-09-1987 09-03-1988 26-10-1987 18-10-1988 15-11-1991 28-11-1988 27-10-1988 30-12-1987 27-10-1989 24-08-1987

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nationales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00528

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K9/72 A61K47/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 23485 A (CO ORDINATED DRUG DEV ; STANIFORTH JOHN NICHOLAS (GB)) 8. August 1996 (1996-08-08) Seite 4, Zeile 18 -Seite 7, Zeile 6 Seite 10, Zeile 2 - Zeile 23 Seite 12, Zeile 22 -Seite 13, Zeile 16 Seite 18, Zeile 8 -Seite 19, Zeile 8 Seite 24, Zeile 28 -Seite 25, Zeile 20 Seite 57 -Seite 60; Beispiel 13	22, 24, 25, 27, 29, 30
Y	---	1-4, 6-12, 14, 16-21, 23
Y	DD 98 022 A (FIBITZ E, NUSSBUECKER B, JEROCH H) 12. Juni 1973 (1973-06-12) Ansprüche 1-4 ---	1-4, 6-12, 14, 16-21
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"V" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"W" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

27. Januar 2000

02/02/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Muller, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Jurales Aktenzeichen
PCT/CH 99/00528

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 272 772 A (WELLCOME FOUND) 29. Juni 1988 (1988-06-29) Seite 4, Zeile 42 - Zeile 52 Seite 3, Zeile 54 -Seite 4, Zeile 8 ----	23
A	EP 0 239 798 A (CHIESI FARMA SPA) 7. Oktober 1987 (1987-10-07) Seite 3, Zeile 33 -Seite 4, Zeile 21 Seite 4; Beispiel 1 Seite 5; Beispiel 2 Seite 6; Beispiel 4 Ansprüche 1-3,5,9,10,12 -----	18-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00528

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9623485	A	08-08-1996	AU	699131 B	26-11-1998
			AU	4545696 A	21-08-1996
			BG	101858 A	30-04-1998
			BR	9607490 A	23-12-1997
			CA	2211874 A	08-08-1996
			CZ	9702443 A	14-01-1998
			EP	0806938 A	19-11-1997
			FI	973151 A	30-09-1997
			HU	9802209 A	01-02-1999
			JP	10513174 T	15-12-1998
			NO	973502 A	30-09-1997
			NZ	300654 A	25-02-1999
			PL	321572 A	08-12-1997
			SK	103697 A	14-01-1998
			ZA	9600721 A	19-08-1996
DD 98022	A	12-06-1973	KEINE		
EP 0272772	A	29-06-1988	AU	7831887 A	17-03-1988
			JP	63079836 A	09-04-1988
			KR	9009153 B	22-12-1990
			US	4833126 A	23-05-1989
			US	4921835 A	01-05-1990
EP 0239798	A	07-10-1987	IT	1204826 B	10-03-1989
			AT	94755 T	15-10-1993
			AU	597964 B	14-06-1990
			AU	7164587 A	28-09-1987
			CA	1297012 A	10-03-1992
			DE	3787502 D	28-10-1993
			DE	3787502 T	20-01-1994
			WO	8705213 A	11-09-1987
			EP	0258356 A	09-03-1988
			FI	874710 A, B,	26-10-1987
			GR	88300017 T	18-10-1988
			GR	3000879 T	15-11-1991
			HU	46533 A	28-11-1988
			JP	63502895 T	27-10-1988
			NO	874590 A	30-12-1987
			NZ	219484 A	27-10-1989
			ZA	8701523 A	24-08-1987